COMISIÓN
EUROPEA

Estrasburgo, 16.12.2025
COM(2025) 1022 final

ANNEXES 1 to 3

ANEXOS

de la

Propuesta de

REGLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

relativo al establecimiento de un marco de medidas para reforzar los sectores de la biotecnología y la biofabricación de la Unión, en particular en el ámbito de la salud, y por el que se modifican los Reglamentos (CE) n.º 178/2002, (CE) n.º 1394/2007, (UE) n.º 536/2014, (UE) 2019/6, (UE) 2024/795 y (UE) 2024/1938 (Ley Europea de Biotecnología)

{SWD(2025) 1055 final}

ANEXO I

Productos biotecnológicos preocupantes

1. Equipo de síntesis de ácidos nucleicos de laboratorio

Cualquier instrumento diseñado, comercializado o configurado para sintetizar *de novo* ácidos nucleicos (ADN, ARN) o sus análogos de apareamiento de bases, incluidos el ANB, el APN y el AXN, por medios químicos o enzimáticos para su uso por un usuario individual, un laboratorio o una instalación.

2. Secuencias preocupantes

Moléculas de ácidos nucleicos poliméricos sintetizados *de novo* (sin molde), incluidos el ARN y el ADN monocatenario o bicatenario de al menos 50 nucleótidos de longitud, o la secuencia de aminoácidos correspondiente de al menos 17 aminoácidos, y que cumplan al menos uno de los criterios siguientes:

a) es la correspondencia exacta o la mejor correspondencia con la secuencia de un agente incluido en listas de control reconocidas internacionalmente que es i) específica de cualquier virus de la lista o ii) específica de cualquier bacteria de la lista que, por sí misma o a través de sus productos transcritos o traducidos, represente un peligro significativo para la salud humana, animal o vegetal. Este criterio excluirá los casos en los que la secuencia coincidente sea un elemento no nocivo presente de forma demostrable en un agente no regulado, incluidos los genes constitutivos sin función patógena;

b) se espera razonablemente, sobre la base de las normas internacionales, las pruebas científicas actuales y las mejores prácticas de la industria para predecir la función biológica a partir de la secuencia, que aumente la capacidad de un agente biológico para ser utilizado con el fin de causar deliberadamente una enfermedad o la muerte, mediante contribuciones a la patogenicidad, la toxicidad u otros criterios, aunque no se deriven de un agente incluido en la lista;

c) tiene el potencial de ensamblarse en una secuencia de al menos doscientos nucleótidos de longitud que cumpla lo dispuesto en las letras a) o b) si se combina con otros ácidos nucleicos sintéticos suministrados por el mismo operador económico a ese cliente en un pedido a granel o a través de múltiples pedidos durante los doce meses anteriores.

ANEXO II

Los anexos del Reglamento (UE) 536/2014 se modifican como sigue:

1) El anexo I se sustituye por el texto siguiente:

«Anexo I

Parte I

A. INTRODUCCIÓN Y PRINCIPIOS GENERALES

1. El promotor se remitirá, cuando proceda, a cualesquiera solicitudes anteriores. Si estas fueron presentadas por otro promotor, se presentará el acuerdo escrito de este último.

2. Cuando un ensayo clínico cuente con más de un promotor, se presentará información detallada de las responsabilidades de cada uno de los promotores en el expediente de solicitud.

3. La solicitud irá firmada por el promotor o por un representante del promotor. Esta firma confirma que el promotor certifica que:

   a) la información proporcionada es completa;

   b) los documentos adjuntos dan cuenta exacta de la información disponible;

   c) el ensayo clínico se va a llevar a cabo de conformidad con el protocolo, y

   d) el ensayo clínico se va a llevar a cabo de conformidad con el presente Reglamento.

4. El expediente para una solicitud que se limite a la parte I del informe de evaluación a que se refiere el artículo 11 se limitará a las secciones B a J y Q del presente anexo.

5. (suprimido)

B. CARTA DE PRESENTACIÓN

6. El número UE del ensayo y el número de ensayo universal se especificarán en una carta de presentación en la que se pondrán de relieve cualquiera de las particularidades del ensayo clínico.

7. No obstante, no es preciso que la carta de presentación repita la información contenida en el formulario de solicitud de la UE, con las siguientes excepciones:

   a) características específicas de la población del ensayo clínico, por ejemplo sujetos que no son capaces de dar su consentimiento informado, menores, y mujeres embarazadas o en período de lactancia;

   b) si el ensayo clínico constituye la primera administración a humanos de un principio activo nuevo;

   c) si la Agencia, un Estado miembro o un tercer país han emitido un dictamen científico sobre el ensayo clínico o el medicamento en investigación, y

   d) si el ensayo clínico forma parte, o se prevé que forme parte, de un plan de investigación pediátrica según lo mencionado en el título II, capítulo 3, del Reglamento (CE) n.º 1901/2006 (si la Agencia ya ha publicado una decisión sobre el plan de investigación pediátrica, en la carta de

presentación figurará el enlace al sitio web de la Agencia en el que figure la decisión);

e) si los medicamentos en investigación o los medicamentos auxiliares son opiáceos, psicofármacos o radiofármacos;

f) si los medicamentos en investigación consisten en uno o varios organismos genéticamente modificados o los contienen;

f *bis*) si los medicamentos en investigación consisten en uno o varios organismos modificados genéticamente o los contienen y, en su caso, si pertenece a una o varias de las categorías enumeradas en el artículo 4 *bis*, apartado 1, letras a) a d), del Reglamento (CE) n.º 1394/2007;

g) si el promotor ha obtenido la calificación de huérfano para el medicamento en investigación para una afección huérfana;

h) una lista completa, que incluya la regulación aplicable a los medicamentos en investigación y una lista de todos los medicamentos auxiliares, y

i) una lista de los productos sanitarios que deben investigarse en el ensayo clínico, pero que no forman parte del medicamento o medicamentos en investigación, junto con una declaración que indique si los productos sanitarios llevan el marcado CE para su uso previsto.

8. La carta de presentación indicará en qué parte del expediente de solicitud figura la información que contempla el punto 7.

9. La carta de presentación indicará si el promotor considera que se trata de un ensayo clínico de intervención mínima o de bajo nivel de intervención e incluirá una justificación detallada al respecto.

10. La carta de presentación indicará si la metodología del ensayo clínico exige que se asigne a grupos de sujetos, en lugar de a sujetos individuales, a la recepción de diferentes medicamentos en investigación y, por consiguiente, si el consentimiento informado se va a obtener por medios simplificados.

11. La carta de presentación indicará el lugar del expediente de solicitud en el que figure la información necesaria para evaluar si una reacción adversa constituye una sospecha de reacción adversa grave e inesperada, es decir, la información de seguridad de referencia.

12. En caso de reiteración de la solicitud, la carta de presentación especificará el número UE del ensayo de la solicitud de ensayo clínico anterior, destacará los cambios con respecto a la solicitud previa y, si procede, especificará la manera en que se han abordado cualesquiera cuestiones sin resolver en la presentación anterior.

12 *bis*. La carta de presentación incluirá un resumen de las actividades previstas fuera de los centros de ensayo tradicionales, posibilitadas por las tecnologías digitales, los procedimientos a distancia y los modelos de entrega alternativos en los ensayos clínicos.

C. FORMULARIO DE SOLICITUD DE LA UE

13. El formulario de solicitud de la UE, debidamente cumplimentado.

D. PROTOCOLO

14. El protocolo describirá los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas, el objeto y la organización del ensayo clínico.

15. El protocolo irá identificado por:

    a) el título del ensayo clínico;

    b) el número UE del ensayo;

    c) el código de protocolo del promotor específico para todas las versiones de este (cuando proceda);

    d) la fecha y el número de versión, que se actualizarán cuando se modifique;

    e) el título o nombre breve que se haya asignado al protocolo, y

    f) el nombre y la dirección del promotor, así como el nombre y la función del representante o de los representantes del promotor autorizados a firmar el protocolo o cualquier modificación sustancial del protocolo.

16. El protocolo se redactará, en la medida de lo posible, en un formato de fácil acceso y que facilite la búsqueda, en lugar de imágenes escaneadas.

17. El protocolo debe contener al menos:

    a) una declaración que indique que el ensayo clínico se va a realizar de acuerdo con el protocolo, con el presente Reglamento y con los principios de buena práctica clínica;

    b) una lista completa de todos los medicamentos en investigación y de todos los medicamentos auxiliares;

    c) un resumen de los hallazgos de los estudios no clínicos que puedan tener una importancia clínica y de los otros ensayos clínicos que sean pertinentes para el ensayo clínico;

    d) un resumen de los riesgos y beneficios conocidos y potenciales, incluida una evaluación de los beneficios y riesgos previstos a fin de permitir una evaluación de conformidad con el artículo 6; en el caso de los sujetos de un ensayo clínico en una situación de emergencia, se documentarán los motivos científicos por los que se espera que la participación de los sujetos de ensayo pueda producir un beneficio directo clínicamente relevante;

    e) cuando los pacientes hayan participado en el diseño del ensayo clínico, una descripción de su participación;

    f) una descripción y una justificación de la dosis, de la pauta de dosificación, de la vía y del modo de administración y de la duración del tratamiento de todos los medicamentos en investigación así como de los medicamentos auxiliares;

    g) una declaración que indique si los medicamentos en investigación y los medicamentos auxiliares utilizados en el ensayo clínico tienen autorización; en caso afirmativo, si están destinados a ser utilizados en el ensayo clínico con arreglo a las condiciones de sus autorizaciones de comercialización, y, en caso negativo, una justificación de la utilización de medicamentos auxiliares no autorizados en el ensayo clínico;

h) una descripción de los grupos y subgrupos de sujetos de ensayo que participan en el ensayo clínico, incluidos, si procede, los grupos de sujetos con necesidades específicas, por ejemplo, edad, sexo, participación de voluntarios sanos, sujetos con enfermedades raras o extremadamente raras;

i) referencias bibliográficas y datos que sean importantes para el ensayo clínico, y que proporcionen una justificación de este;

j) una explicación de la pertinencia del ensayo clínico que permita evaluarlo de conformidad con el artículo 6;

k) una descripción del tipo de ensayo clínico que se va a llevar a cabo y una explicación del diseño del ensayo (incluidos un diagrama esquemático del diseño del ensayo, procedimientos y fases, si procede);

l) una especificación de los criterios de valoración principales y de los secundarios, si los hubiera, que se evaluarán durante el ensayo clínico;

m) una descripción de las medidas adoptadas para minimizar sesgos, incluidos, si procede, la aleatorización y el enmascaramiento;

n) una descripción de la duración prevista de la participación de los sujetos y una descripción de la secuencia y duración de todos los períodos del ensayo clínico, incluido el seguimiento, cuando sea pertinente;

o) una definición clara e inequívoca de la finalización del ensayo clínico en cuestión y, en caso de que esta no corresponda a la fecha de la última visita del último sujeto, la indicación de la fecha de finalización estimada y una justificación de esta;

p) una descripción de los criterios de interrupción de partes del ensayo clínico o de su totalidad;

q) medidas para el mantenimiento de los códigos de aleatorización del tratamiento del ensayo y los procedimientos para la apertura de estos, en caso de ser pertinente;

r) una descripción de los procedimientos de identificación de los datos que deban ser recogidos directamente en los formularios de recogida de datos considerados datos fuente;

s) una descripción de las disposiciones para cumplir las normas aplicables a la recogida, el almacenamiento y la utilización futura de muestras biológicas de sujetos de ensayo clínico, cuando corresponda, a menos que estén contenidos en un documento separado;

t) una descripción de lo previsto para trazar, almacenar, destruir y devolver los medicamentos en investigación y los medicamentos auxiliares no autorizados de conformidad con el artículo 51;

u) una descripción de los métodos estadísticos que deben emplearse, incluidos, en caso de ser pertinentes:

– el calendario de los análisis intermedios previstos y el número previsto de sujetos participantes,

– los motivos de elección del tamaño de la muestra,

– los cálculos del poder del ensayo clínico y la relevancia clínica,

– el nivel de significación que se va a utilizar,

– los criterios para la finalización del ensayo,

– los procedimientos utilizados para contabilizar los datos perdidos, no utilizados y erróneos y para comunicar cualquier desviación del plan estadístico original, y

– la selección de los sujetos que se van a incluir en el análisis;

v) una descripción de los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos, incluidos los criterios para la retirada de sujetos individuales del tratamiento o del ensayo clínico;

w) una descripción de los procedimientos relativos a la retirada de sujetos del tratamiento o del ensayo clínico, incluidos los procedimientos para la recogida de datos sobre los sujetos retirados, los procedimientos para la sustitución de sujetos y el seguimiento de los sujetos que han sido retirados del tratamiento o del ensayo clínico;

x) la justificación de incluir a sujetos que no son capaces de dar su consentimiento informado, o a determinados grupos específicos, por ejemplo menores;

y) la justificación de la distribución por sexos y edad de los sujetos de ensayo y, si se excluye del ensayo a un grupo de género o edad específico o este está infra representado en el ensayo clínico, la explicación de las razones y la justificación de estos criterios de exclusión;

z) una descripción detallada del procedimiento de selección y del procedimiento de consentimiento informado, especialmente cuando los sujetos de ensayo no son capaces de darlo;

aa) una descripción de los tratamientos, incluidos los medicamentos permitidos o no permitidos antes o durante el ensayo clínico;

ab) una descripción de los procedimientos de contabilidad del suministro y la administración de los medicamentos a los sujetos de ensayo, incluido el mantenimiento del enmascaramiento, cuando proceda;

ac) una descripción de los procedimientos de control del cumplimiento por parte de los sujetos, cuando proceda;

ad) una descripción de las disposiciones de monitorización de la realización del ensayo clínico;

ae) una descripción de lo previsto para atender a los sujetos de ensayo clínico una vez concluida su participación en el mismo cuando, por haber tomado parte en él, requieran una asistencia adicional diferente de la normalmente esperada en el problema de salud en cuestión;

af) una especificación de los parámetros de eficacia y seguridad, así como de los métodos y del calendario de evaluación, registro y análisis de esos parámetros;

ag) una descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el ensayo clínico, si no se encuentran descritas ya en otra parte;

ah) una declaración del promotor (en el protocolo o en un documento separado) en la que confirme que los investigadores y las instituciones

participantes en el ensayo clínico van a permitir la monitorización, las auditorías y las inspecciones reglamentarias relacionadas con el ensayo clínico, incluido el acceso directo a los datos y los documentos fuente;

ai) una descripción de la política de publicación;

aj) los motivos debidamente justificados para presentar el resumen de los resultados de los ensayos clínicos después de transcurrido más de un año;

ak) una descripción de lo previsto para cumplir la normativa sobre protección de datos personales; en particular, las medidas organizativas y técnicas que se aplicarán para evitar el acceso no autorizado a la información y los datos personales tratados, así como su divulgación, difusión, modificación o pérdida no autorizados;

al) una descripción de las medidas que se aplicarán para garantizar la confidencialidad de las historias clínicas y los datos personales de los sujetos de ensayo;

am) una descripción de las medidas que se aplicarán, en caso de quebrantamiento de la seguridad de los datos, para mitigar sus posibles efectos adversos;

an) la justificación de permitir la entrega directa al sujeto de ensayo de un medicamento en investigación;

ao) una descripción detallada de la gestión de los medicamentos en investigación o auxiliares entregados directamente al sujeto de ensayo ("entrega directa al sujeto de ensayo"), incluidos los aspectos de la protección de la intimidad y la confidencialidad. Se incluirá información sobre cómo garantizar que el medicamento llega al receptor previsto (el participante o su representante) y sobre el mantenimiento de la integridad y la calidad del medicamento (por ejemplo, enmascaramiento, almacenamiento) a lo largo de toda la cadena de suministro;

ap) la justificación de la inclusión de sujetos de ensayo que solo puedan dar su consentimiento informado por medios electrónicos;

aq) si el patrocinador utilizó una herramienta de IA, una explicación clara de la finalidad específica del uso de dicha herramienta y una descripción de los procesos en los que se utiliza. Si una herramienta de IA está certificada de conformidad con el Reglamento (UE) 2024/1689, por el que se establecen normas armonizadas en materia de inteligencia artificial, el promotor facilitará la información contenida en el certificado.

18. Si se lleva a cabo un ensayo clínico con un principio activo disponible en la Unión con diferentes nombres comerciales en varios medicamentos autorizados, el protocolo puede definir el tratamiento únicamente mediante el principio activo o el Código Anatómico Terapéutico Químico (ATC) (nivel 3-5) y no especificar el nombre comercial de cada producto.

19. Por lo que se refiere a la notificación de acontecimientos adversos, el protocolo establecerá las siguientes categorías:

a) los acontecimientos adversos o los resultados analíticos anómalos cruciales para las evaluaciones de seguridad que el investigador debe comunicar al promotor;

b) los acontecimientos adversos graves que no requieren notificación inmediata por parte del investigador al promotor.

20. El protocolo describirá los procedimientos para:

a) la obtención y el registro de acontecimientos adversos por el investigador, y la notificación de los acontecimientos adversos importantes por el investigador al promotor;

b) la notificación por el investigador al promotor de los acontecimientos adversos graves identificados en el protocolo como acontecimientos que no requieren notificación inmediata;

c) la notificación de las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas por el promotor a la base de datos Eudravigilance, y

d) el seguimiento de los sujetos después de las reacciones adversas, incluyendo el tipo y la duración del seguimiento.

21. En caso de que el promotor tenga la intención de presentar un único informe de seguridad sobre todos los medicamentos en investigación utilizados en el ensayo clínico de conformidad con el artículo 43, apartado 2, el protocolo indicará las razones para ello.

22. Cuando sea necesario, en el protocolo se abordarán las cuestiones relativas al etiquetado y al desenmascaramiento de medicamentos en investigación.

23. El protocolo irá acompañado, en su caso, de la Carta del Comité de Monitorización de la Seguridad de los Datos.

24. El protocolo irá acompañado de un resumen de su contenido.

E. MANUAL DEL INVESTIGADOR

25. Se presentará un manual del investigador, elaborado de conformidad con el estado actual de los conocimientos científicos y las directrices internacionales.

26. El propósito del manual del investigador es ofrecer a los investigadores y otros implicados en el ensayo clínico información que les ayude a comprender los fundamentos y aspectos clave del protocolo y a cumplirlos, como la dosis, el intervalo/frecuencia de administración, los métodos de administración y los procedimientos de supervisión de la seguridad.

27. El manual del investigador presentará la información de forma concisa, simple, objetiva, equilibrada y no propagandística, que permita a un clínico o investigador comprenderla y hacer su propia evaluación de riesgos y beneficios sin ningún sesgo respecto a la adecuación del ensayo clínico propuesto. Se elaborará a partir de toda la información disponible y todos los datos probatorios que

fundamentan el ensayo clínico propuesto y el uso seguro del medicamento en investigación en el ensayo clínico, y se presentará en forma resumida.

28. Si el medicamento en investigación está autorizado, y se utiliza de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, el resumen de las

características del producto aprobado constituirá el manual del investigador. Si las condiciones de utilización en el ensayo clínico difieren de las autorizadas, el resumen de las características del producto se completará con un resumen de los datos no clínicos y clínicos en favor del uso del medicamento en investigación en el ensayo clínico. Cuando el medicamento en investigación vaya identificado en el protocolo solamente por su principio activo, el promotor optará por un resumen de las características del producto como equivalente al manual del investigador para todos los medicamentos que contengan ese principio activo y se utilicen en cualquiera de los centros del ensayo clínico.

29. Cuando en un ensayo clínico multinacional el medicamento que vaya a utilizarse en cada Estado miembro implicado sea el autorizado a nivel nacional y el resumen de las características del producto varíe de un Estado miembro implicado a otro, el promotor elegirá un resumen de las características del producto para el conjunto del ensayo clínico. Este resumen de las características del producto será el más adecuado para garantizar la seguridad de los sujetos.

30. Si el manual del investigador no es un resumen de las características del producto, tendrá una sección claramente identificable denominada «información de seguridad de referencia» (ISR). De conformidad con los puntos 10 y 11 del anexo III, la ISR contendrá información sobre el medicamento en investigación e información sobre la manera de determinar qué reacciones adversas deben considerarse reacciones adversas esperadas, y la frecuencia y naturaleza de esas reacciones adversas.

F. DOCUMENTACIÓN RELATIVA AL CUMPLIMIENTO DE LAS PRÁCTICAS CORRECTAS DE FABRICACIÓN DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

31. A la documentación relativa al cumplimiento de las prácticas correctas de fabricación se aplicarán las siguientes disposiciones.

32. No es preciso presentar documentación si el medicamento en investigación está autorizado y no se ha modificado, independientemente de si ha sido o no fabricado en la Unión.

33. Si el medicamento en investigación no está autorizado, ni tiene autorización de comercialización en un tercer país parte de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los requisitos técnicos para el registro de los medicamentos de uso humano (ICH), y no se fabrica en la Unión, deberá presentarse la siguiente documentación:

    a) una copia de la autorización a la que hace referencia el artículo 61, y

    b) un certificado, emitido por la persona cualificada en la Unión, de que la fabricación cumple con prácticas correctas de fabricación al menos equivalentes a las de la Unión, a menos que los acuerdos de reconocimiento mutuo entre la Unión y terceros países contengan disposiciones específicas a este respecto.

34. En todos los demás casos, deberá presentarse una copia de la autorización a que se refiere el artículo 61.

35. En el caso de procesos relacionados con los medicamentos en investigación que establece el artículo 61, apartado 5, que no estén sometidos a autorización de conformidad con el artículo 61, se presentará la documentación que demuestre el cumplimiento de los requisitos a que se refiere el artículo 61, apartado 6.

G. EXPEDIENTE DE MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN (EXPEDIENTE DE MI)

36. El expediente de MI dará información sobre la calidad de cualquier medicamento en investigación, su fabricación y control, y datos de estudios no clínicos y de su uso clínico.

36 *bis*. Cuando proceda, en el caso de los medicamentos de terapia avanzada en investigación, se incluirá una declaración del promotor, de conformidad con el artículo 4 *bis*, apartado 2, del Reglamento (CE) n.º 1394/2007.

36.1. Datos relativos al medicamento en investigación

Introducción

37. Por lo que respecta a los datos, se podrá sustituir el expediente de MI por otra documentación que puede presentarse sola o con un expediente de MI simplificado. Los detalles de este "expediente simplificado" figuran en el punto 1.2 "expediente de MI simplificado por remisión a otra documentación".

38. Cada sección del expediente de MI irá precedida de un índice detallado y de un glosario de términos.

39. La información en el expediente de MI se presentará de modo conciso. El expediente no ha de ser innecesariamente voluminoso. Es preferible presentar los datos en forma de cuadros con una breve nota que resalte los puntos principales.

Datos relativos a la calidad

40. Los datos relativos a la calidad se presentarán siguiendo una estructura lógica como la del formato del módulo 3 del Documento técnico común de la ICH.

Datos farmacológicos y toxicológicos no clínicos

41. El expediente de MI también contendrá resúmenes de los datos no clínicos farmacológicos y toxicológicos para cualquier medicamento en investigación utilizado en el ensayo clínico de conformidad con las directrices internacionales. Contendrá una lista de referencia de los estudios realizados y de las referencias bibliográficas apropiadas. Cuando resulte apropiado, es preferible presentar los datos en forma de cuadros con una breve nota que resalte los puntos principales. Los resúmenes de los estudios realizados permitirán evaluar si estos son adecuados y si se han llevado a cabo siguiendo protocolos aceptables.

42. Los datos farmacológicos y toxicológicos no clínicos se presentarán siguiendo una estructura lógica, como la del formato del módulo 4 del Documento técnico común de la ICH.

43. El expediente de MI proporcionará un análisis crítico de los datos, que incluya la justificación de omisiones de datos y una evaluación de la seguridad del

medicamento en el contexto del ensayo clínico propuesto, en lugar de un simple resumen enumerativo de los estudios realizados.

44. El expediente de MI contendrá una declaración de aplicación de buenas prácticas de laboratorio o normas equivalentes, según lo dispuesto en el artículo 25, apartado 3.

45. El material de prueba utilizado en los estudios de toxicidad será representativo de aquel cuya utilización se propone en el ensayo clínico, en cuanto a sus características cualitativas y cuantitativas de impureza. La preparación del material de prueba estará sometida a los controles necesarios para ello, avalando así la validez del estudio.

▼B

Datos de ensayos clínicos previos y de experiencia con personas

46. Los datos de ensayos clínicos previos y de experiencia con personas se presentarán siguiendo una estructura lógica, como la del formato del módulo 5 del Documento técnico común de la ICH.

47. Esta sección contendrá resúmenes de todos los datos disponibles sobre ensayos clínicos previos y sobre la experiencia del uso humano de los medicamentos en investigación.

Contendrá también una declaración del cumplimiento de buena práctica clínica en la realización de dichos ensayos clínicos previos, así como una referencia al registro público según lo dispuesto en el artículo 25, apartado 6.

Evaluación global de riesgos y beneficios

48. Esta sección proporcionará un breve resumen con un análisis crítico de los datos clínicos y no clínicos relativos a los riesgos y a los posibles beneficios del medicamento en investigación en el ensayo clínico propuesto, salvo que esta información ya figure en el protocolo. En este último caso, habrá una remisión cruzada a la sección correspondiente del protocolo. El texto indicará todo estudio que se haya concluido prematuramente y expondrá los motivos. Cualquier evaluación de los riesgos previsibles y de los beneficios que se espera obtener de ensayos con menores o con adultos incapaces tendrá en cuenta las disposiciones específicas del presente Reglamento.

49. Cuando resulte apropiado, se presentarán los márgenes de seguridad en términos de exposición sistémica relativa al medicamento en investigación, preferiblemente con datos del "área bajo la curva" o de concentración máxima (C_{max}), los que se consideren más pertinentes, y no en términos de dosis aplicada. Se comentará asimismo la relevancia clínica de cualquier resultado de los estudios clínicos y no clínicos, y se harán recomendaciones para el seguimiento de los efectos y de la seguridad en los ensayos clínicos.

49.1. Expediente de MI simplificado por referencia a otra documentación

50. El solicitante podrá remitirse a otra documentación que presente, sola o con un expediente de MI simplificado.

Posibilidad de remitirse al manual del investigador

51. El solicitante podrá presentar un expediente de MI propiamente dicho o remitirse al manual del investigador para la información de seguridad de

referencia y los resúmenes de las partes preclínicas y clínicas de este. En este último caso, los resúmenes de la información preclínica y clínica contendrán datos, preferiblemente en forma de tablas, lo suficientemente detallados para que los asesores puedan tomar una decisión sobre la posible toxicidad del medicamento en investigación y la seguridad de su utilización en el ensayo clínico propuesto. Si algún aspecto particular de los datos preclínicos o clínicos requiere una explicación o una discusión pormenorizada, más en profundidad de lo que suele aparecer en el manual del investigador, se presentará la información preclínica y clínica como parte del expediente de MI.

Posibilidad de remitirse al resumen de las características del producto

52. El solicitante podrá presentar la versión del resumen de las características del producto en vigor en el momento de la solicitud como expediente de medicamento en investigación, si este está autorizado. Los requisitos exactos se detallan en el cuadro 1. En caso de proporcionarse nuevos datos, estos deberán estar claramente identificados.

▼B

Cuadro 1: Contenido del expediente de MI simplificado

Tipos de evaluación previa	Datos relativos a la	Datos no clínicos	Datos clínicos
El medicamento en investigación está autorizado o cuenta con autorización de comercialización en un país ICH y se utiliza en el ensayo clínico:			
	Resumen de las características del producto (Resumen)		
— en las condiciones del resumen de las características del producto	Resumen	Si resulta	Si resulta
	P+A	Resumen	Resumen
Otra forma farmacéutica o dosificación del medicamento en investigación está autorizada o cuenta con autorización de comercialización en un país ICH y el medicamento se	Resumen+P+A	Sí	Sí
El medicamento en investigación no está autorizado ni cuenta con autorización de comercialización en un país ICH, pero el principio activo forma parte de un medicamento autorizado y			
	Resumen+P+A	Sí	Sí
— lo suministra el mismo	Resumen+S+P+A	Sí	Sí
El medicamento en investigación ha sido objeto de una solicitud previa de ensayo clínico, está autorizado en al menos dos Estados miembros y no se ha modificado, y			
	Remisión a la solicitud previa		
— no se dispone de nuevos datos desde la última modificación de la solicitud de ensayo clínico	Nuevos datos	Nuevos datos	Nuevos datos
	Si resulta	Si resulta	Si resulta

(S: datos de la sustancia activa; P: datos del medicamento en investigación; A: información adicional sobre instalaciones y equipamiento, evaluación de la seguridad de los agentes extraños, excipientes nuevos y disolventes para reconstitución y diluyentes)

53. Si en el protocolo se define el medicamento en investigación mediante el principio activo o el código ATC (véase el punto 18), el solicitante podrá sustituir el expediente de MI por un resumen de las características del producto representativo de cada principio activo, o de cada principio activo que pertenezca a dicho grupo ATC. Como alternativa, podrá presentar un documento recopilatorio con información equivalente a la del resumen de las características del producto representativos de cada principio activo que pueda utilizarse como medicamento en investigación en el ensayo clínico.

1.3. Expediente de medicamento en investigación en caso de placebo

54. Si el medicamento en investigación es un placebo, los requisitos de información se limitarán a los datos relativos a la calidad. No se requerirá documentación adicional si el placebo tiene la misma composición que el medicamento en investigación experimental (a excepción de la sustancia activa), es fabricado por el mismo fabricante y no es estéril.

G *BIS*. EXPEDIENTE CENTRAL

54 *bis*. El expediente central del medicamento en investigación como herramienta para apoyar el desarrollo del medicamento en investigación debe reunir información pertinente para los procesos reglamentarios. Tal expediente central describirá el alcance del uso autorizado en los ensayos clínicos, incluidas las poblaciones previstas, las vías y los modos de administración, los intervalos de dosis, el intervalo de exposición, las fases de desarrollo y, en su caso, los parámetros pertinentes que determinan su aplicabilidad a los ensayos clínicos.

El expediente central contiene datos e información específicos del producto presentes en el manual del investigador y en el expediente del medicamento en investigación, de acuerdo con los puntos E y G del anexo I. La documentación relacionada con las prácticas correctas de fabricación puede incluirse de conformidad con el punto F del anexo I.

Cuando se utilice una referencia a un expediente central del medicamento en investigación aprobado en una solicitud de ensayo clínico, el promotor confirmará que el ensayo clínico correspondiente previsto entra dentro de su ámbito de aplicación definido, tal como se describe en el punto 1.

En el expediente de solicitud del ensayo clínico correspondiente podrá facilitarse información complementaria específica sobre el ensayo clínico.

G *TER*. POSIBILIDAD DE HACER REFERENCIA AL EXPEDIENTE DE MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN SIMPLIFICADO

54 *ter*. Posibilidad de hacer referencia a un archivo maestro de la sustancia activa, a un archivo maestro adicional, a un archivo maestro de tecnología de plataforma o a un certificado correspondiente, o a un certificado que confirme que la calidad de la sustancia está adecuadamente controlada por la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea, o a un archivo maestro de tecnología de plataforma certificado a que se refiere la [Directiva 2001/83/CE REVISADA]. Cuando proceda, el promotor podrá, en lugar de presentar toda la información pertinente sobre la calidad de la sustancia activa o de cualquier otra sustancia presente o utilizada en la fabricación del medicamento en investigación, incluir en la sección de calidad del expediente del medicamento en investigación un archivo maestro de sustancias activas, o cualquier otro archivo maestro de calidad adicional o un certificado válido correspondiente, o un certificado que confirme que la calidad de la sustancia está adecuadamente controlada por la correspondiente monografía de la Farmacopea Europea, o, en su caso, un archivo maestro de tecnología de plataforma certificado a que se refiere la [Directiva 2001/83/CE revisada], siempre que la sustancia activa se produzca de conformidad con el archivo

maestro o su certificado. Cuando el promotor no sea el fabricante, la referencia irá acompañada de una carta de acceso del fabricante de la sustancia. No obstante, el fabricante o el titular del certificado deberá proporcionar al promotor todos los datos que puedan resultar necesarios para que este asuma la responsabilidad del medicamento. El fabricante confirmará por escrito al promotor que garantiza la coherencia entre lotes. Los titulares de los archivos maestros o de los certificados conexos no modificarán los datos del archivo maestro sin informar al promotor. Cuando proceda, se deberán presentar a las autoridades competentes y al promotor los documentos en apoyo de esta solicitud de modificación. El promotor incluirá en el expediente de MI simplificado cualquier dato relevante sobre la sustancia activa o su fabricación que no esté incluido en el archivo maestro o certificado a que se hace referencia. Además, se facilitarán todos los datos de calidad relativos al medicamento en investigación y a su fabricación, junto con los datos clínicos y no clínicos.

H. EXPEDIENTE DE MEDICAMENTO AUXILIAR

55. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 65, los requisitos de documentación establecidos en las secciones F y G se aplicarán también a los medicamentos auxiliares. No obstante, si el medicamento auxiliar está autorizado en el Estado miembro implicado, no se requerirá información adicional.

I. ASESORAMIENTO CIENTÍFICO Y PLAN DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA

56. Si se dispone de ella, se presentará una copia del resumen del asesoramiento científico de la Agencia, de cualquier Estado miembro o de un tercer país sobre el ensayo clínico.

57. Si el ensayo clínico forma parte de un plan de investigación pediátrica aprobado, se presentará una copia de la decisión aprobatoria de la Agencia, junto con el dictamen del Comité Pediátrico, salvo que estos documentos sean plenamente accesibles por internet. En este último caso, bastará con incluir en la carta de presentación el enlace a dicha documentación (véase el punto B).

J. ETIQUETADO DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

58. Se facilitará una descripción del contenido del etiquetado del medicamento en investigación de conformidad con el anexo VI.

Parte II

Principio general:

Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 26 y en el artículo 69, relativos a las traducciones de los documentos de la parte I, el expediente para una solicitud que se limite a la parte II del informe de evaluación a que se refiere el artículo 11, y el expediente para una solicitud a que se refiere el artículo 14 se limitarán a las secciones K a S del presente anexo.

K. PROCEDIMIENTO DE SELECCIÓN (POR ESTADO MIEMBRO IMPLICADO)

59. Salvo que se describa en el protocolo, en un documento aparte se describirán en detalle los procedimientos de inclusión de los sujetos de ensayo y se proporcionará una indicación clara de cuál es el primer acto de selección.

60. Si la selección de sujetos de ensayo se efectúa mediante publicidad, se presentarán copias del material publicitario, ya sea impreso, grabaciones audio o vídeo. Se expondrán los procedimientos propuestos para gestionar las respuestas a los anuncios, incluidas las copias de las comunicaciones utilizadas para invitar a los sujetos a participar en el ensayo clínico y lo previsto para informar o asesorar a las personas consideradas no aptas para el ensayo clínico.

L. INFORMACIÓN A LOS SUJETOS DE ENSAYO, FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO Y PROCEDIMIENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (POR ESTADO MIEMBRO IMPLICADO)

61. Se presentará toda la información que se haya facilitado a los sujetos (o, en su caso, a su representante legalmente designado) antes de que decidieran participar o no participar, junto con el formulario de consentimiento informado por escrito, u otros medios alternativos con arreglo al artículo 29, apartado 1, para registrar el consentimiento informado. Si se utilizan medios electrónicos, el promotor velará por que los sistemas utilizados tengan niveles de seguridad proporcionados y por que existan salvaguardias en materia de confidencialidad.

62. Una descripción de los procedimientos que deban seguirse para todos los sujetos y, en particular:

a) en ensayos clínicos con menores o con sujetos incapaces, los procedimientos para obtener el consentimiento informado del representante legalmente designado, y la participación del menor o el sujeto incapaz;

b) si se aplica un procedimiento de consentimiento ante testigo imparcial, la información pertinente sobre los motivos para recurrir a dicho testigo imparcial, la selección del testigo imparcial y el procedimiento de obtención del consentimiento informado;

c) en caso de ensayos clínicos en situaciones de urgencia a las que hace referencia el artículo 35, una descripción del procedimiento previsto para recabar el consentimiento informado del sujeto de ensayo o del representante legalmente designado para continuar el ensayo clínico;

d) en caso de ensayos clínicos en situaciones de urgencia a las que hace referencia el artículo 35, una descripción de los procedimientos que se sigan para determinar la urgencia de la situación y documentarla;

e) en caso de ensayos clínicos en que su metodología requiera que se asigne a grupos de sujetos de ensayo, en lugar de a sujetos de ensayo individuales, a la recepción de diferentes medicamentos en investigación, a que se refiere el artículo 30, y en que, como consecuencia, vaya a utilizarse un método simplificado para obtener el consentimiento informado, una descripción del método simplificado.

f) en caso de que se utilice el consentimiento informado electrónico, una descripción del sistema electrónico y del procedimiento para informar, obtener, documentar y almacenar el consentimiento informado.

63. En los casos contemplados en el punto 62, se presentará la información que vaya a facilitarse al sujeto de ensayo y al representante legalmente designado.

M. IDONEIDAD DEL INVESTIGADOR (POR ESTADO MIEMBRO IMPLICADO)

64. Se presentará una lista de los centros previstos para el ensayo clínico, y el nombre y el cargo de los investigadores principales así como el número de sujetos de ensayo previsto en cada centro.

65. Se presentará la cualificación de los investigadores mediante un currículum vítae actualizado y demás documentos pertinentes. Se mencionará la formación previa en los principios de buena práctica clínica o la experiencia profesional en ensayos clínicos y atención a pacientes.

66. Se indicará cualquier circunstancia que pudiera influir en la imparcialidad de los investigadores, por ejemplo intereses económicos y afiliaciones institucionales.

N. IDONEIDAD DE LAS INSTALACIONES (POR ESTADO MIEMBRO IMPLICADO)

67. El director del centro sanitario o institución en que se encuentre el centro de ensayo clínico, u otra persona responsable en función del sistema del Estado miembro de que se trate, presentará una declaración escrita debidamente justificada sobre la idoneidad del centro de ensayo clínico, teniendo en cuenta la naturaleza y la utilización del medicamento en investigación, e incluyendo una descripción de la idoneidad de las instalaciones, el equipamiento, los recursos humanos y la descripción de los conocimientos especializados.

O. PRUEBA DE LA COBERTURA DE SEGURO O DE INDEMNIZACIÓN (POR ESTADO MIEMBRO IMPLICADO)

68. Se presentará en su caso una prueba de la cobertura de seguro, una garantía, o un mecanismo parecido.

P. DISPOSICIONES FINANCIERAS Y DE OTRO TIPO (POR ESTADO MIEMBRO IMPLICADO)

69. Una breve descripción de la financiación del ensayo clínico.

70. Se presentará información sobre las transacciones financieras y la compensación que se abone a los sujetos de ensayo y al investigador o al centro por participar en el ensayo clínico.

71. Se describirá cualquier otro acuerdo existente entre el promotor y el centro de ensayo.

Q. PRUEBA DEL PAGO DE LAS TASAS (POR ESTADO MIEMBRO IMPLICADO)

72. Un justificante del pago de la tasa, cuando proceda.

R. PRUEBA DE QUE LOS DATOS SERÁN TRATADOS DE CONFORMIDAD CON LA LEGISLACIÓN DE LA UNIÓN EN MATERIA DE PROTECCIÓN DE DATOS

73. Se facilitará una declaración del promotor o su representante asegurando que los datos se recogerán y tratarán de conformidad con la Directiva 95/46/CEE.

S. TRADUCCIÓN DE DOCUMENTOS DEL ANEXO I *bis* REQUERIDOS EN LA LENGUA NACIONAL DEL ESTADO MIEMBRO IMPLICADO de conformidad con el artículo 26 y el artículo 69

Esta presentación podrá incluir, en función de los requisitos del Estado miembro implicado, pero sin limitarse a ellos, la carta de presentación, la síntesis científica, el resumen claro, las etiquetas y los documentos orientados al paciente de la parte I del expediente de solicitud.».

ANEXO III

El anexo II del Reglamento (UE) 2019/6 queda modificado como sigue:

1) Se suprime la sección I.1.8.

2) En la sección IIIa.2C2.1, se suprime el punto 7.

3) La sección IIIa.3A6 queda modificada como sigue:

i) se suprime el epígrafe IIIa.3A6.1;

ii) en el punto 1, se añade el párrafo siguiente:

«Los detalles de la evaluación del riesgo medioambiental se presentarán según las directrices publicadas por la Agencia. Cuando ya se hayan evaluado los riesgos para el medio ambiente de un medicamento veterinario, podrá aportarse una justificación pertinente para no presentar una nueva evaluación del riesgo medioambiental.»;

iii) en el punto 2, el primer párrafo se sustituye por el texto siguiente:

«La evaluación del riesgo medioambiental seguirá un enfoque gradual. En la primera fase se evaluará la posible exposición del medio ambiente al medicamento y el riesgo asociado con tal exposición, teniendo especialmente en cuenta los puntos siguientes:»;

iv) en el punto 3, el primer párrafo se sustituye por el texto siguiente:

«Cuando las conclusiones de la primera fase indiquen un riesgo potencial relevante para el medio ambiente, el solicitante pasará a la segunda fase. En la segunda fase se investigarán de manera específica el destino y los efectos del medicamento en ecosistemas particulares, según las directrices publicadas por la Agencia. Se tendrán en cuenta la amplitud de la exposición del medio ambiente al medicamento y la información disponible sobre las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas o toxicológicas de las sustancias en cuestión, incluidos los metabolitos en caso de riesgo detectado, que se haya obtenido durante la realización de las demás pruebas y los demás ensayos exigidos en virtud del presente Reglamento.»;

v) se añade el punto 4 siguiente:

«En el caso de los medicamentos veterinarios que consistan en organismos modificados genéticamente o los contengan, se abordarán en la evaluación del riesgo medioambiental los siguientes elementos, basados en los principios generales establecidos en el anexo II de la Directiva 2001/18/CE:

a) la descripción del organismo modificado genéticamente, de las modificaciones introducidas y de las características del producto terminado[1]; se aceptarán referencias cruzadas a otras partes de la solicitud;

b) la detección y caracterización de los peligros para el medio ambiente, los animales y la salud humana;

c) la caracterización de la exposición, evaluando la posibilidad o probabilidad de que se materialicen los peligros detectados;

[1] Se aceptarán referencias cruzadas a otras partes de la solicitud.

d) la caracterización del riesgo, teniendo en cuenta la magnitud de cada posible peligro y la posibilidad o probabilidad de que se produzca dicho efecto adverso;

e) las estrategias de minimización de riesgos propuestas para abordar los riesgos detectados.»;

vi) se suprime la sección IIIa.3A6.2.

4) En la sección IIIb.2C2.1, se suprime el punto 5.

5) La sección IIIb.3D queda modificada como sigue:

i) en el punto 1, se añade el párrafo siguiente:

«Los detalles de la evaluación del riesgo medioambiental se presentarán según las directrices publicadas por la Agencia. Cuando ya se hayan evaluado los riesgos para el medio ambiente de un medicamento veterinario, podrá aportarse una justificación pertinente para no presentar una nueva evaluación del riesgo medioambiental.»;

ii) en el punto 2, el primer párrafo se sustituye por el texto siguiente:

«La evaluación del riesgo medioambiental seguirá un enfoque gradual. En la primera fase se evaluará la posible exposición del medio ambiente al medicamento y el riesgo asociado con tal exposición, teniendo especialmente en cuenta los puntos siguientes:»;

iii) el punto 5 se sustituye por el texto siguiente:

«En el caso de los medicamentos veterinarios que consistan en organismos modificados genéticamente o los contengan, se abordarán en la evaluación del riesgo medioambiental los siguientes elementos, basados en los principios generales establecidos en el anexo II de la Directiva 2001/18/CE:

a) la descripción del organismo modificado genéticamente, de las modificaciones introducidas y de las características del producto terminado; se aceptarán referencias cruzadas a otras partes de la solicitud;

b) la detección y caracterización de los peligros para el medio ambiente, los animales y la salud humana;

c) la caracterización de la exposición, evaluando la posibilidad o probabilidad de que se materialicen los peligros detectados;

d) la caracterización del riesgo, teniendo en cuenta la magnitud de cada posible peligro y la posibilidad o probabilidad de que se produzca dicho efecto adverso;

e) las estrategias de minimización de riesgos propuestas para abordar los riesgos detectados.».

6) Se suprime la sección IIIb.3E.

7) Se suprime la sección V.1.3.2.